

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Hun Y. KOH et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Filed: October 29, 2003

Art Unit: Not Yet Assigned

For: A METHYLIDENE OXAZOLIDINONE
COMPOUND AND PREPARATION METHOD
THEREOF

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

MS Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
KOREA	66268/2002	October 29, 2002

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: October 29, 2003

Respectfully submitted,

By 

Raj S. Dave

Registration No.: 42,465

MORRISON & FOERSTER LLP

1650 Tysons Blvd, Suite 300

McLean, Virginia 22102

(703) 760-7755



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0066268
Application Number PATENT-2002-0066268

출원 년 월 일 : 2002년 10월 29일
Date of Application OCT 29, 2002

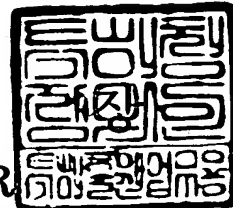
출원인 : 한국과학기술연구원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



2003 년 01 월 09 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0022
【제출일자】	2002. 10. 29
【국제특허분류】	C07D 413/00
【발명의 명칭】	새로운 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘온 유도체 및 이들의 제조방법
【발명의 영문명칭】	NOVEL METHYLIDENE PIPERIDINYL OXAZOLIDINONE DERIVATIVES AND PREPARATION METHOD THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【대리인】	
【성명】	박장원
【대리인코드】	9-1998-000202-3
【포괄위임등록번호】	2000-005976-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	고훈영
【성명의 영문표기】	KOH, Hun Yeong
【주민등록번호】	560919-1000116
【우편번호】	142-107
【주소】	서울특별시 강북구 미아7동 1353 SK-북한산시티아파트 110-701
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	조용서
【성명의 영문표기】	CHO, Yong Seo
【주민등록번호】	561112-1067129
【우편번호】	130-772
【주소】	서울특별시 동대문구 제기동 한신아파트 112-1103
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

배애님

【성명의 영문표기】

PAE, Ae Nim

【주민등록번호】

620520-2402931

【우편번호】

138-130

【주소】

서울특별시 송파구 오금동 19 오금대림아파트 7-108

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

차주환

【성명의 영문표기】

CHA, Joo Hwan

【주민등록번호】

640715-1229718

【우편번호】

139-230

【주소】

서울특별시 노원구 하계동 251 하계1차 청구아파트
104-502

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

김혜연

【성명의 영문표기】

KIM, Hye Yeon

【주민등록번호】

691231-2222222

【우편번호】

136-150

【주소】

서울특별시 성북구 석관동 338-171

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

이재석

【성명의 영문표기】

LEE, Jae Seok

【주민등록번호】

730706-1002215

【우편번호】

431-054

【주소】

경기도 안양시 동안구 부흥동 1104번지 은하수아파트
107-2202

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

김학수

【성명의 영문표기】

KIM, Hak Soo

【주민등록번호】

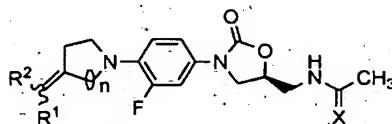
740606-1531117

【우편번호】 122-071
【주소】 서울특별시 은평구 역촌1동 14-80
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 김상희
【성명의 영문표기】 KIM, Sanghee
【주민등록번호】 741128-2029618
【우편번호】 137-070
【주소】 서울특별시 서초구 서초동 우성아파트 15동 707호
【국적】 KR
【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 박장원 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 29 면 29,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 13 항 525,000 원
【합계】 583,000 원
【감면사유】 정부출연연구기관
【감면후 수수료】 291,500 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 아래의 화학식 1로 표시되는 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘은 유도체 화합물, 그 염 및 이들의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 메티실린 저항성 스타필로코코스 아우레우스 및 반코마이신 저항성 엔테로코코스 등과 같은 내성 균주를 포함하는 그람 양성균에 대하여 우수한 항균 활성을 나타낸다.



【색인어】

옥사졸리딘은, 항균 활성, 그람 양성균, MRSA, VRE

【명세서】

【발명의 명칭】

새로운 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘은 유도체 및 이들의 제조방법{NOVEL METHYLIDENE PIPERIDINYL OXAZOLIDINONE DERIVATIVES AND PREPARATION METHOD THEREOF}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 메티실린 저항성 스타필로코코스 아우레우스(MRSA), 반코마이신 저항성 엔테로코코스(VRE) 등과 같은 내성 균주를 포함하는 그람 양성균에 대하여 항균 활성을 갖는 옥사졸리딘은 유도체 화합물과 그 염 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 항생제에 관한 연구는 2차 세계대전 이후에 다양하게 진행되어 왔다. 이들 항생제는 화학 구조에 따라 베타 락탐, 아미노글루코사이드, 마크로리드, 퀴놀론, 테트라사이클린, 글리코 펩타이드 등의 계열로 구분될 수 있다. 그러나, 현재 사용되고 있는 항생제는 내성 균주의 발현으로 인하여 그 효과가 심각하게 무능화되고 있는 추세이다. 이는 사회 생활이 다양화되고 복잡해지면서 일반인들의 세균 감염 기회가 많아짐에 따라 병원에서 감염증을 치료하기 위하여 고단위 항생제를 사용하게 되었고, 이러한 항생제의 오·남용으로 인하여 다양한 내성 균주들이 빠르게 증가하고 있기 때문이다.
- <3> 메티실린 저항성 스타필로코코스 아우레우스(MRSA), 메티실린 저항성 스타필로코코스 에티더미스(MRSE), 엔테로코코스 뉴모니에(Enterococcus pneuminae), 퀴놀론 저항성 스타필로코코스 아우레우스(QRSA), 반코마이신 저항성 엔테로코코스(VRE), 다제 내성

마이코 박테리움 튜베르쿨로시스(Mycobacterium tuberculosis) 등과 같은 균주들이 이미 사용중인 항생제 대부분에 대하여 전세계적으로 내성을 나타내고 있다. 따라서, 이러한 내성 문제를 해결할 수 있는 새로운 구조 및 기전을 갖는 항생제를 개발하는 것이 절실하게 요청되고 있다.

<4> 1987년에 듀폰사는 옥사졸리딘온 계열의 화합물인 Dup-721에 대한 약효 검색결과 이 물질이 메티실린 저항성 스타필로코코스 아우레우스와 베타락타마제에 대하여 활성을 보였으며, 따라서, 이 계열의 화합물이 항균 활성을 갖는다는 사실을 처음으로 보고하였다. 그러나, Dup-721은 임상 I 단계에서 독성이 문제가 되어 개발이 중단되었다.

<5> 그 이후에, 옥사졸리딘온 계열 화합물의 구조 및 활성에 대한 연구는 파마시아 업존(Pharmacia Upjohn), 머크(Merck), 바이엘(Bayer)사 등에서 계속 진행되어 왔다. 2000년 4월 업존사에서는 새로운 골격을 갖는 항생제인 리네졸리드(LZD)를 개발하였고, 이 화합물은 지복스(Zyvox)라는 상품명으로 시판되었는데, 이것은 35년만에 처음으로 선을 보인 새로운 유형의 항생제에 해당한다. 그러나, 이 화합물은 우수한 약물 동력학적 성질(pharmacokinetic profile)을 나타내지만, MRSA 또는 VRE와 같은 균주에 대해서는 활성이 높지 않다.

<6> 따라서, 종래의 항생제에 대하여 내성을 나타내는 광범위한 균주에 대하여 우수한 활성을 나타내는 새로운 화합물을 개발하는 것이 필요하다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

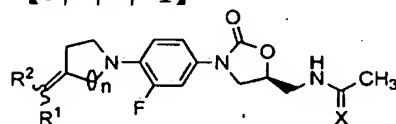
<7> 본 발명의 목적은 다제 내성 균주에 대하여 효능이 우수한 항균제로서 사용될 가능성이 있는 새로운 옥사졸리딘온 유도체 화합물과 그 염 및 이들의 제조방법을 제공하는 것이다.

<8> 본 발명의 또 다른 목적은 현재 세계적으로 문제가 되고 있는 메티실린 저항성 스태필로코코스 아우레우스, 메티실린 저항성 스태필로코코스 에피더미스, 엔테로코코스 뉴모니에, 퀴놀론 저항성 스태필로코코스 아우레우스, 반코마이신 저항성 엔테로코코스 등에 대하여 우수한 항균 활성을 갖는 새로운 옥사졸리딘온 유도체 화합물 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<9> 상기와 같은 본 발명의 목적은 다음의 화학식 1로 표시되는 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘온 유도체 화합물과 그 염, 및 이들의 제조방법을 제공하는 것에 의하여 달성된다.

<10> 【화학식 1】



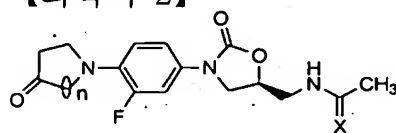
<11> 식 중, X는 산소 또는 황 원자를 나타내고,

<12> R¹과 R²는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 알킬기, 할로젠 원자, 아세톡시기, 에톡시카르보닐기, 히드록시기, 히드록시이미노기, 메톡시이미노기, 아미노에틸기 또는 헤테로고리 치환기를 나타내며,

<13> n은 1 또는 2를 나타낸다.

- <14> 상기 알킬기에는 메틸, 에틸, 프로필기 등이 포함되며, 상기 할로젠 원자는 염소 또는 브롬 원자일 수 있고, 상기 아세톡시기는 하나 이상의 염소 원자로 치환된 것일 수 있다. 한편, 상기 헤테로고리 치환기는 산소, 질소 또는 황 원자를 하나 이상 갖는 불포화된 5환 헤테로고리를 의미하는 것으로서, 그 예로는 이소옥사졸, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸 등을 들 수 있다.
- <15> 상기 화학식 1 화합물에는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또한 포함되며, 그 염은 메탄설폰산 염, 푸마렌산 염, 브롬산 염, 시트르산 염, 말레인산 염, 인산 염, 황산 염, 염산 염 또는 소듐 염일 수 있다.
- <16> 상기와 같은 본 발명의 화학식 1 화합물은 대조 화합물인 업존사의 리네졸리드에 비하여 MRSA 및 다른 그람 양성균에 대하여 2 배 정도의 우수한 활성을 나타내는 것으로 확인되었다(표 2 및 3 참조).
- <17> 상기 화학식 1 화합물은 다음의 화학식 2로 표시되는 옥사졸리딘은 중간체(국제출원공개 제WO 9525106호)를, 다음의 화학식 3 또는 4의 화합물과 반응시켜 메틸리덴 피페리딘일기를 도입하는 방법으로 제조될 수 있다.

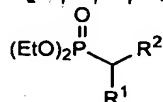
<18> 【화학식 2】



<19> 【화학식 3】



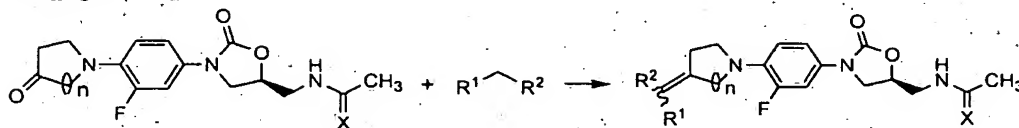
<20> 【화학식 4】



<21> 식 중, X, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 1에서 정의된 것과 동일하다.

<22> 상기 화학식 3 화합물을 사용하여 메틸리덴 피페리딘일기를 도입하는 방법은 다음의 반응식 1과 같이 나타낼 수 있으며, 이는 노에베나겔 축합 (Knoevenagel Condensation) 반응을 이용하는 방법이다.

<23> 【반응식 1】

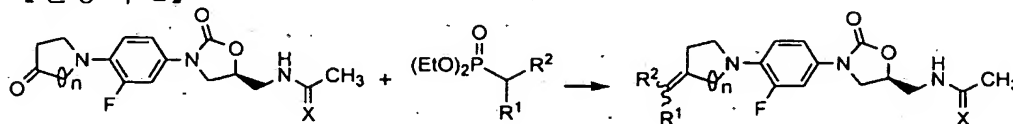


<24> 식 중, X, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 1에 대하여 정의된 것과 동일하다. 그 중, R¹이 시아노기이고, R²가 시아노기 또는 에톡시카르보닐기인 것이 가장 바람직하다.

<25> 상기 반응의 용매로는 디클로로메탄 또는 벤젠을 사용하거나, 또는 용매 없이 반응시킨다. 상기 반응의 촉매로는 알루미늄, 암모니아, 트리에틸아민과 같은 알킬 아민, 피리딘과 같은 방향족 아민, 피페리딘, 포타슘 플루오라이드, 세륨 플루오라이드, 티타늄 클로라이드 등을 사용할 수 있다. 반응은 실온에서, 또는 50 - 100℃의 온도 범위에서 수행되는 것이 적당하다.

<26> 상기 화학식 4 화합물을 사용하여 메틸리덴 피페리딘일기를 도입하는 방법은 다음의 반응식 2와 같이 나타낼 수 있으며, 이는 워드워즈-호르너-에몬스 (Wadwards-Horner-Emmons) 반응을 이용하는 방법이다.

<27> 【반응식 2】

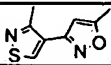
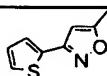


<28> 식 중, X, R¹, R² 및 n은 각각 화학식 1에서 정의된 것과 같다.

<29> 이 방법에서는 우선 포스포네이트를 활성화하는 과정이 필요하다. 포스포네이트의 활성화에 적합한 염기로는 소듐 하이드라이드와 포타슘 t-부톡시드를 들 수 있다. 반응 용매로는 깨끗하게 정제된 테트라하이드로퓨란, 디메틸에탄 또는 디메틸포름아미드를 사용하는 것이 바람직하며, 포스포네이트의 활성화를 위한 온도는 0℃ 내지 실온의 범위가 적당하다. 포스포네이트가 활성화되면 상기 화학식 2 화합물을 첨가하고, 교반하여 반응시킨다. 반응 온도는 실온, 또는 40 - 100℃ 범위에서 가열 환류시킬 수 있으며, 모든 반응 과정은 질소 분위기 하에서 수행된다.

<30> 반응식 1 또는 2에 나타난 것과 같은 방법으로 제조되는 옥사졸리딘은 유도체 화합물 중 대표적인 화합물에 존재하는 치환기를 다음의 표 1에 정리하였다.

<31> 【표 1】

화합물 번호	R ¹	R ²	화합물 번호	R ¹	R ²	화합물 번호	R ¹	R ²
1 ^a	CN	CN	10	H		19	H	CH(NOCH ₃)
2 ^a	CN	CO ₂ Et	11	H	CO ₂ Et	20	H	C(NO ₂)CH ₃
3 ^a	H	CN	12	H	COCH ₃	21	H	C(NOCH ₃)CH ₃
4 ^a	CH ₃	CN	13	CH ₃	CO ₂ Et	22	H	CH(OH)CH ₃
5	H	CN ^b	14	H	CO ₂ Na	23	H	CH(OAc)CH ₃
6	CN	CN	15	Cl	CO ₂ Et	24	H	C(OCOCH ₂ Cl) ₂ CH ₃
7	CN	CO ₂ Et	16	CN	CH ₃	25	H	C(OCOCHCl ₂) ₂ CH ₃
8	H	CN	17	H	CHO	26	CN	CH ₂ CH ₂ NH ₂
9	H		18	H	CH(NO ₂)			

<32> a: n = 1, b: X = S

- <33> 상기 표 1에 나타난 화합물 1 내지 26은 본 발명의 화학식 1의 옥사졸리딘은 유도체 화합물 중 대표적인 화합물에 해당하는 것으로서, 이들을 화합물명으로 나타내면 다음과 같다.
- <34> 화합물 1: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-디시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <35> 화합물 2: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-(1-시아노-1-에톡시카르보닐)메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <36> 화합물 3: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <37> 화합물 4: N-(3-{4-[3-(시아노-메틸-메틸렌)-피롤리딘-1-yl]-3-플루오로-페닐}-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸)-아세트아미드
- <38> 화합물 5: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-2-에톡시카보닐에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <39> 화합물 6: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-디시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <40> 화합물 7: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(1-시아노-1-에톡시카르보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <41> 화합물 8: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

- <42> 화합물 9: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(2-티오펜일)-5-이소옥사졸릴메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <43> 화합물 10: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(3-메틸-4-이소티아졸릴)-5-이소옥사졸릴)메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <44> 화합물 11:
N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-에톡시카르보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <45> 화합물 12: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-메틸카르보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <46> 화합물 13: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-에톡시카르보닐에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <47> 화합물 14:
N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-카르복시메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <48> 화합물 15: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-클로로카르보닐메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <49> 화합물 16: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

<50> 화합물 17:

N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-옥소에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]
메틸아세트아미드

<51> 화합물 18: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

<52> 화합물 19:

N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사
졸리딘일]메틸아세트아미드

<53> 화합물 20: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

<54> 화합물 21: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

<55> 화합물 22:

N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸
리딘일]메틸아세트아미드

<56> 화합물 23:

N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸
리딘일]메틸아세트아미드

<57> 화합물 24: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드

- <58> 화합물 25: N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-디클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드
- <59> 화합물 26:
N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(시아노메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸티오아세트아미드
- <60> 본 발명의 화학식 1 화합물에는 상기 화합물 1 내지 26의 염 또한 포함된다.
- <61> 실시예
- <62> 이하에서는 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 실시예는 본 발명의 예시에 불과할 뿐, 본 발명의 범위가 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- <63> 실시예 1
- <64> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-디시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조
- <65> N-{3-[3-플루오로-4-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 (50 mg, 0.15 mmol)와 Al_2O_3 (Basic, ITM, 알드리치, 200 mg), 말로노니트릴 (malononitrile, 5 mg, 과량)을 혼합하고 40°C에서 30분 동안 교반 하였다. 물을 가하여 씻어주고, 디클로로메탄으로 추출한 후에 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 농축액을 관 크로마토그래피 (실리카, EtOAc:MeOH=40:1)로 분리하여 목적 화합물 29.4 mg (51 %)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<66> ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.48(d, $J=14.7$, 1H), 7.11(d, $J=10.5$, 1H), 6.78(t, $J=3.0$, 1H), 5.97(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.03(t, $J=9$, 1H), 3.74(m, 3H), 3.61(m, 2H), 3.20(t, 2H), 2.00(s, 3H)

<67> 얻어진 화합물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<68> 실시예 2

<69> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-(1-시아노-1-에톡시카보닐)메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<70> N-{3-[3-플루오로-4-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 (50 mg, 0.15 mmol), 에틸 시아노아세테이트 (5 ml, 과량) 및 Al_2O_3 (Basic, ITM, 알드리치, 200 mg)를 혼합한 다음, 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 물을 가하여 씻어주고, 디클로로메탄으로 추출한 후에 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 농축액을 관 크로마토그래피 (실리카, $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 40:1$)로 분리하여 생성물 32.3 mg (50%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<71> ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 7.45(d, $J=15.12$, 1H), 7.09(d, $J=8.61$, 1H), 6.80(m, 1H), 6.00(s, 1H), 4.77(m, 1H), 4.60(s, 2H), 4.31(m, 2H); 4.02(t, $J=8.80$, 1H), 3.75(m, 2H), 3.61(m, 3H), 3.18(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.37(t, $J=7.14$, 3H)

<72> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<73> 실시예 3

<74> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<75> 질소 분위기 하에서 포타슘 삼차-부톡시드 (33.46 mg, 0.30 mmol)를 THF 3 ml에 녹이고 -78℃까지 냉각하였다. 반응기의 온도를 -78℃로 유지하면서, 디에틸 시아노메틸 포스포네이트 (52.83 mg, 0.33 mmol)를 THF 3 ml에 녹인 용액을 천천히 적가하고, 1 시간 동안 교반 하였다. 여기에, N-{3-[3-플루오로-4-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸}-아세트아미드 (500 mg, 1.49 mmol)를 THF 9 ml에 녹여 20 분 동안 적가하고, 3 시간 동안 교반 하였다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 농축하였다. 농축액을 트리에틸아민으로 중화시킨 실리카겔 (230 - 400 메쉬)을 사용하여 관 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 10:1)로 분리하여 생성물 50 mg (59%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<76> ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.40(dd, $J=15.12$, 1H), 7.05(d, $J=8.76$, 1H), 6.70(m, 2H), 5.38(d, $J=2.37$, 1H), 4.77(m, 1H), 4.23(s, 1H), 4.13(s, 1H), 4.01(t, $J=8.91$, 1H), 3.76(t, $J=7.88$, 1H), 3.66(d, $J=2.66$, 2H), 3.48(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.02(s, 3H)

<77> ^{13}C NMR(CDCl_3 , 300MHz) CDCl_3 , 300MHz): δ 171.69, 166.61, 154.95, 154.84, 151.40, 133.31, 13.20, 133.17, 131.38, 131.25, 117.10, 117.07, 117.03, 116.37, 116.40, 114.80, 114.76, 108.41, 108.06, 91.91, 91.58, 77.89, 77.46, 77.05, 72.40, 56.02, 55.93, 50.04, 49.98, 49.66, 49.60, 48.13, 42.31, 32.96, 32.12, 23.40

- <78> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.
- <79> 실시예 4
- <80> N-(3-{4-[3-(시아노-메틸-메틸렌)-피롤리딘-1-yl]-3-플루오로-페닐}-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸)-아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조
- <81> 질소 분위기 하에서 포타슘 삼차-부톡시드 (133.8 mg, 0.24 mmol)를 THF 5 ml에 녹이고 디에틸 시아노에틸 포스포네이트 (214.4 mg, 1.22 mmol)를 THF 5 ml에 녹인 용액을 천천히 적가하고, 30분 동안 교반 하고, -78℃로 냉각하였다. 여기에, N-(3-[3-플루오로-4-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-페닐]-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸)-아세트아미드 (80.0 mg, 0.24 mmol)를 THF 16 ml에 녹여 20 분 동안 적가하고, 8 시간 동안 교반 하였다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 감압 농축하였다. 농축액을 실리카겔 (230 - 400 메쉬)을 사용하여 관 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 40:1)로 분리하여 생성물 88.0 mg (98%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다
- <82> ^1H NMR(CDC $_3$, 300MHz): δ 7.45(d, J=15.12, 1H), 7.09(d, J=8.61, 1H), 6.80(m, 1H), 6.00(s, 1H), 4.77(m, 1H), 4.60(s, 2H), 4.31(m, 2H), 4.02(t, J=8.80, 1H), 3.75(m, 2H), 3.61(m, 3H), 3.18(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.37(t, J=7.14, 3H)
- <83> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.
- <84> 실시예 5
- <85> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-2-에톡시카보닐에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<86> NaH 120 mg (60%, 3.01 mmol)을 정제한 테트라하이드로퓨란 6 mL에 녹이고, 트리에틸 3-시아노-3-(디에톡시포스포릴)-프로피온산 에틸에스테르(791 mg, 3.01 mmol)를 테트라하이드로퓨란 0.5 mL에 녹여서 천천히 가한 다음, 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 300 mg (0.86 mmol)을 적가하고, 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸 아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 고체의 목적 화합물 84.8 mg (22%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<87> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (dd, $J = 14.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)

<88> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-히드록시부틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<89> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-2-에톡시카보닐에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 48 mg (0.11 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 3 mL (1/2)에 녹이고, 소듐 보로하이드라이드 10 mg (0.27 mmol)을 가한 후 0°C 에서 3 시간 동안 교반하고, 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 가하고 5 분 동안 교반한 후에 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 노란색 고체 38.9 mg (89%)을 얻었다.

- <90> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-메탄설폰일옥시)부틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조
- <91> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-히드록시부틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 38.9 mg (0.09 mmol)과 트리에틸아민 48 μ l (0.35 mmol)을 디클로로메탄 1 ml에 녹이고, 0°C 에서 메탄설폰일 클로라이드 21 μ l (0.27 mmol)를 천천히 가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 닦아주고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 46 mg (99%)를 얻었다.
- <92> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-아지도)부틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조
- <93> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-메탄설폰일옥시)부틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 46 mg (0.09 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드 1 ml에 녹이고, 소듐 아지드 48 mg (0.74 mmol)을 넣은 다음 80°C 에서 18 시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 33.3 mg (81%)를 얻었다.
- <94> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-3-아미노프로필리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸티오아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조
- <95> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-4-아지도)부틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 33.3 mg (0.08 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 1

ml (1/3)에 녹이고, 인덱스 35 mg (0.30 mmol)과 6N 염산 290 μ l를 가한 다음, 상온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트로 여러 차례 씻어준 다음, 수층을 3N 수산화나트륨으로 중화하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 13.0 mg (41%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<96> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, br, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.98 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.63-2.51 (m, 4H), 1.96 (s, 3H)

<97> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<98> 실시예 6

<99> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-디시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<100> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 (20.0 mg, 0.06 mmol)를 디클로로메탄 1 ml에 용해시켰다. 여기서 말로노니트릴 (3.8 mg, 0.06 mmol)과 Al_2O_3 (17.2 mg, Basic, I^{TM} , 알드리치)를 넣고, 40°C 에서 18 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 닦아주고 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 여과하였다. 여과액을 감압 농축시켜 목적 화합물 23.7 mg (99%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<101> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (dd, $J = 14.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.31 (s, br, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 1.99 (s, 3H). IR (KBr, cm^{-1}) 3300, 2924, 2232, 1750, 1656, 1518, 1418, 1382, 1216, 866, 752

<102> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<103> 실시예 7

<104> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(1-시아노-1-에톡시카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<105> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 2.42 g (6.93 mmol), 에틸 시아노아세테이트 6 ml (과량) 및 Al_2O_3 2.08 g (Basic, ITM, 20.4 mmol, 알드리치)을 반응기에 넣고, 90 - 100°C 에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 사용하여 여과하고, 여과액을 물로 닦아주고 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 1.89 g (61%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 데이터는 다음과 같다.

<106> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.42 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.74 (m, 1),

3.62 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.16 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

<107> IR (KBr, cm^{-1}): 924, 2232, 1750, 1656, 1518, 1418, 1382, 1216, 866, 752

<108> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<109> 실시예 8

<110> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<111> NaH 12.9 mg (80%, 0.43 mmol)을 정제한 테트라하이드로퓨란 0.5 ml에 녹이고, 디에틸 시아노메틸 포스포네이트 55.7 mg (0.32 mmol)을 서서히 적가한 다음, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 100 mg (0.29 mmol)을 적가하고, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 부은 다음, 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 105 mg (64%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 데이터는 다음과 같다.

<112> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.47 (dd, J = 14.1 Hz, J = 2.55 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.79 Hz, J = 1.62 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.49 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 6.09 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.78 (t, J = 5.28 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.28 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H)

- <113> ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 171.91(-NHCOCH₃), 164.45 (Ph, C-F), 157.01 (이소 옥사졸 카르보닐), 155.09 (피페리딘일 C=), 114.65 (CN), 108.14 (H(CN)C=), 23.07 (-NHCOCH₃)
- <114> IR (KBr, cm^{-1}) 2232 (CN)
- <115> HRMS (FAB⁺) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3$ 계산값 373.1598, 측정값 373.1676
- <116> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.
- <117> 실시예 9
- <118> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(2-티오펜일)-5-이소옥사졸릴메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조
- <119> NaH 17.2 mg (80%, , 0.57 mmol)을 정제한 테트라하이드로퓨란 1.0 ml에 녹이고, 디에틸 3-(2-티오펜일)-5-이소옥사졸메틸렌 포스포네이트 129 mg (0.43 mmol)을 천천히 적가한 다음, 반응 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 100 mg (0.29 mmol)을 적가하고, 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 42.4 mg (20%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.
- <120> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.43 (dd, J = 17.0, 13.5 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 7.2

Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 2H),
3.15 (m, 4H), 2.95 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 1H)

<121> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<122> 실시예 10

<123> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(3-메틸-4-이소티아졸릴)-5-이소옥사졸릴)메틸리덴)
피페리딘일]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<124> 80% NaH 17.2 mg (0.57 mmol)을 깨끗하게 정제한 테트라하이드로퓨란 1.0 ml에 녹
이고, 3-(2-이소티오펜일)-5-이소옥사졸메틸렌 포스포네이트 136 mg (0.43 mmol)을 천천
히 적가한 다음, 반응 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여기에,
N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아
미드 100 mg (0.29 mmol)을 적가하고, 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물
에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 마그네슘 설페이트로 건
조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여
관 크로마토그래피로 분리하여 31.9 mg (15%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한
NMR 데이터는 다음과 같다.

<125> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.87 (s, 1H), 7.3 (dd, J = 18.0 Hz, J = 2.46 Hz,
1H), 7.07 (dd, J = 18 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.38 (t, J = 6.1 Hz,
1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.79-3.71 (m,
1H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.18 (t, J = 5.34 Hz, 4H), 2.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.60
(t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H)

<126> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<127> 실시예 11

<128> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-에톡시카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<129> NaH 3.1 mg (80%, 0.10 mmol)을 깨끗하게 정제한 디메톡시에탄 1 mL에 녹이고, 트리에틸 포스포노아세테이트 2.1 mL (0.10 mmol)을 서서히 적가한 다음, 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30.0 mg (0.09 mmol)을 적가하고, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 23.2 mg (64%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<130> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.78-3.60 (m, 5H), 3.11 (s, br, 4H), 2.49 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

<131> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<132> 실시예 12

<133> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-메틸카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<134> NaH 6.0 mg (80%, 0.20 mmol)을 정제한 디메톡시에탄 1 ml에 녹이고, 디에톡시 2-옥소프로필포스포네이트 38.5 μ l (0.20 mmol)를 천천히 적가한 다음, 반응 혼합물을 상온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 57.5 mg (0.17 mmol)을 적가하고, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 노란색의 목적 화합물 58.5 mg (91%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<135> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (dd, $J = 14.2$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.170-3.09 (m, overlap, 6H), 2.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

<136> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<137> 실시예 13

<138> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-에톡시카보닐에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<139> NaH 6.0 mg (80%, 0.20 mmol)을 깨끗하게 정제한 디메톡시에탄 1 ml에 녹이고, 트리에틸 2-포스포노아세테이트 43 μ l (0.20 mmol)를 천천히 적가한 다음, 반응 혼합물을 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 50.0 mg (0.14 mmol)을 적가하고, 상온

에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸 아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 9.2 mg, (15%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<140> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 7.09-6.93 (m, 2H), 6.20 (t, $J = 2.97$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 8.79$ Hz, 1H), 3.79-3.60 (m, 3H), 3.10 (s, br, 4H), 2.81 (s, br, 2H), 2.54 (s, br, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 14.3$ Hz, 3H)

<141> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<142> 실시예 14

<143> 알릴 디에톡시포스포닐 아세테이트의 제조

<144> 디에틸 포스포노 아세트산 1.0 g (5.10 mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 5 mL에 녹이고, 포타슘 카보네이트 1.06 g (7.65 mmol)과 알릴 브로마이드 1.0 mL (11.7 mmol)를 적가하고, 30 - 40°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 온도를 상온으로 내리고, 물을 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 50% 헥산-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 518 mg (43%)의 목적 화합물을 얻었다

<145> (5S)-N-[3-[플루오로-4-(4-알릴옥시카보닐메틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<146> NaH 15.5 mg (80%, 0.52 mmol)을 깨끗하게 정제한 디메톡시에탄 1 mL에 녹이고, 알릴 디에톡시포스포닐 아세테이트 122 mg (0.52 mmol)을 천천히 적가한 다음, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 50.0 mg (0.14 mmol)을 적가하고, 상온에서 20 시간 동안 교반한 다음, 3.5 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 노란색의 목적 화합물 110 mg (59%)을 얻었다.

<147> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-카르복실메틸리덴피페리덴)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 나트륨 염의 제조

<148> (5S)-N-[3-[플루오로-4-(4-알릴옥시카보닐메틸리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 98 mg (0.23 mmol), 소듐 2-에틸 헥사노에트 55.8 mg (0.34 mmol), 트리페닐 포스핀 6.0 mg (0.02 mmol) 및 테트라키스 트리페닐 포스핀 팔라듐(0) 5.2 mg (0.005 mmol)을 디클로로메탄 1 mL에 넣고, 상온에서 20시간 동안 교반 하였다. 그 다음, 반응 혼합물에 아세톤을 넣고 생성된 고체를 여과한 다음 에테르로 씻어 주어 흰색의 목적 화합물 55.8 mg (59%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<149> ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.47 (dd, $J = 14.5$ MHz, $J = 1.86$ MHz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.79$ MHz, $J = 1.14$ MHz, 1H), 7.03 (t, $J = 9.09$ MHz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 9.06$ MHz, 1H), 3.77 (dd, $J = 9.06$ MHz, $J = 6.57$ MHz, 1H), 3.54 (d, $J = 4.95$ MHz, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.95 (d, $J = 4.74$ MHz, 2H), 2.38 (t, $J = 12.2$ MHz, 2H), 1.95 (s, 3H)

<150> 실시예 15

<151> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-클로로-1-에톡시카보닐메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<152> NaH 7.2 mg (80%, 0.24 mmol)을 정제한 테트라하이드로퓨란 1 ml에 녹이고, 트리에틸 2-클로로-2-포스포노아세테이트 51.4 μ l (0.24 mmol)를 천천히 적가한 다음, 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 60.0 mg (0.17 mmol)을 적가하고, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 30 mg (38%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<153> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (dd, $J = 14.2$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

<154> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<155> 실시예 16

<156> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<157> NaH 7.4 mg (80%, 0.246 mmol)을 깨끗하게 정제한 테트라하이드로퓨란 1 mL에 녹이고, 디에틸 2-시아노메틸포스포노아세테이트 37 μ L (0.21 mmol)를 천천히 적가한 다음, 상온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 여기에, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 60.0 mg (0.17 mmol)을 적가하고, 상온에서 20 시간 동안 교반한 다음, 60°C 에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 21 mg (32%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<158> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (dd, $J = 14.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

<159> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<160> 실시예 17

<161> N-(5S)-[3-[3-플루오로-4-(4-알릴-4-히드록시피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<162> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-옥소피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 100 mg (0.29 mmol)을 테트라하이드로퓨란/물 3 mL (v/v, 1/3)에 녹이고, 인듐 39.4 mg (0.34 mmol)과 알릴 브로마이드 37 μ L (0.43 mmol)를 넣은 다음, 3 시간 동

안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음, 감압 농축시켜 흰색 목적 화합물 96.5 mg (86%)을 얻었다.

<163> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(2,3,4-트리히드록시프로필리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<164> N-(5S)-[3-[3-플루오로-4-(4-알릴-4-히드록시피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 20 mg (0.05 mmol), N-메틸모폴린 N-옥시드 (50% 수용액, 19.2 mmol) 및 촉매량의 오스뮴 테트라옥사이드를 80% 아세톤에 넣고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 황산마그네슘을 넣고 10 분 동안 교반한 다음, 고체를 여과하고, 여과액을 감압 농축시켜 노란색 고체 15.4 mg (68%)을 얻었다.

<165> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(1-히드록시-2-포르밀프로필)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드의 제조

<166> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(1-히드록시-2,3-디히드록시프로필리덴)피페리딘일]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 1.38 g (3.20 mmol)을 50% 메탄올수용액에 녹이고, 소듐 퍼아요데이트 883 mg (4.13 mmol)을 가한 다음, 상온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 여러 차례 추출하였다. 유기층을 모아 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 감압 농축시킨 다음, 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 612 mg (49%)의 목적 화합물을 얻었다.

<167> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-옥소에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<168> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-히드록시-4-(2-포르밀)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 570 mg (1.45 mmol)을 디클로로메탄 10 mL에 녹이고, 트리에틸아민 505 μ l (3.63 mmol)와 4-N,N-디메틸아미노피리딘 354 mg (2.90 mmol)을 가한 다음 10 분 동안 교반하였다. 여기에, 메탄설폰일 클로라이드 224 μ l (2.90 mmol)를 천천히 가한 다음, 0°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 씻어주고, 수층을 다시 디클로로메탄으로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 120 mg (22%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<169> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 14.1 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.01 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H)

<170> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<171> 실시예 18

<172> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<173> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-옥소에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 에탄올/물 1 mL (v/v, 1/2)에 녹이고, 소듐

카보네이트 5.1 mg (0.05 mmol)과 히드록시아민 염산 염 7.2 mg (0.10 mmol)을 넣은 다음, 50°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 22 mg (71%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<174> ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 14.5$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)

<175> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<176> 실시예 19

<177> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<178> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-옥소에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 에탄올/물 1 mL (v/v, 1/2)에 녹이고, 소듐 카보네이트 5.1 mg (0.05 mmol)과 메톡시아민 염산 염 8.7 mg (0.10 mmol)을 넣은 다음, 50°C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 25.7 mg (80%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<179> ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 14.3$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.079 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H)

<180> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<181> 실시예 20

<182> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<183> N-[(5S)-3-(3-플루오로-4-(4-아세틸에틸리덴피페리딘일))-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 40 mg (0.10 mmol)을 에탄올/물 1 mL (v/v, 1/2)에 녹이고, 소듐 카보네이트 6.6 mg (0.06 mmol)과 히드록시아민 염산 염 9.30 mg (0.13 mmol)을 넣고 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 17.8 mg (43%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<184> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 14.6$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.9$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 9.1$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)

- <185> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.
- <186> 실시예 21
- <187> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조
- <188> N-[(5S)-3-(3-플루오로-4-(4-아세틸에틸리덴피페리딘일))-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 40 mg (0.10 mmol)을 메탄올/디클로로메탄 2 mL (v/v, 1/1)에 녹이고, 포타슘 카보네이트 14.2 mg (0.10 mmol)과 메톡시아민 염산 염 12.9 mg (0.16 mmol)을 넣은 다음, 50℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물에 물을 붓고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 목적 화합물 32.1 mg (74%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.
- <189> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (dd, $J = 14.5$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.5$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.65 (s, br, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.74 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 1.91 (s, 3H)
- <190> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.
- <191> 실시예 22
- <192> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<193> N-[(5S)-3-(3-플루오로-4-(4-아세틸에틸리덴피페리딘일))-2-옥소-5-옥사졸리딘일] 메틸아세트아미드 25 mg (0.06 mmol)을 디클로로메탄/메탄올 2 mL (v/v, 1/1)에 녹인 다음, 소듐 보로하이드라이드 4.8 mg (0.13 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 4 시간 동안 교반한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 넣고 다시 교반한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켜 흰색 고체 19.4 mg (77%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<194> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (dd, $J = 14.2$ Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, br, 1H), 5.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H)

<195> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<196> 실시예 23

<197> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<198> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 디클로로메탄 1 mL에 녹이고, 피리딘 11 μL (0.130 mmol)와 정제한 아세틸 클로라이드 9.2 μL (0.13 mmol)를 천천히 가한 다음, 온도를 0°C로 유지하면서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 씻어주고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한

다음 감압 농축시켜 노란색의 목적 화합물 18.8 mg (57%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<199> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.39 (dd, $J = 14.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.00 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.03-2.01 (2s, 6H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

<200> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<201> 실시예 24

<202> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<203> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 디클로로메탄 1 mL에 녹이고, 피리딘 11 μL (0.13 mmol)와 정제한 클로로아세틸 클로라이드 10 μL (0.13 mmol)를 천천히 가한 다음, 온도를 0°C로 유지하면서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 닦아주고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 노란색의 목적 화합물 25.1 mg (70%)을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<204> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.39 (dd, $J = 14.3$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.21 (d, $J = 9.1$ Hz,

1H), 7.45 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H),
3.10-3.06 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.35 (m, 2H),
2.01 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

<205> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<206> 실시예 25

<207> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-디클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<208> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 디클로로메탄 1 ml에 녹이고, 피리딘 11 μ l (0.13 mmol)와 정제된 디클로로 아세틸클로라이드 13 μ l (0.13 mmol)를 천천히 가한 다음, 온도를 0°C로 유지하면서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 닦아 주고, 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 다음 감압 농축시켜 노란색의 목적 화합물 26.4 mg (69%)를 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<209> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.40 (dd, J = 14.1 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.00 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 3H), 2.02 (s, 3H); 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

<210> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<211> 실시예 26

<212> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(시아노메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸티오아세트아미드 및 그의 염산 염의 제조

<213> N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드 30 mg (0.08 mmol)을 1,4-디옥산 2 ml에 녹이고, 라웨슨 시약 (Lawesson's reagent) 35 mg (0.08 mmol)을 가한 다음 100℃ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 닦아주고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 여과하여 감압 농축시켰다. 농축액을 10% 메탄올-에틸아세테이트를 사용하여 관 크로마토그래피로 분리하여 18.3 mg (52%)의 목적 화합물을 얻었으며, 이를 확인한 NMR 데이터는 다음과 같다.

<214> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.39 (s, br, 1H), 7.45 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.05 (s, br, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 4H), 2.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 5H)

<215> 생성물을 염화수소 기체로 포화된 에틸 에테르로 처리하여 염산 염을 얻었다.

<216> 실시예 28

<217> 생체의외(in vitro) 항균 활성 시험

<218> 뮐러 힌튼 아가(Mueller Hinton Agar)를 사용한 한천희석(Agar Dilution) 방법을 이용하여 37℃ 에서 균주를 18 시간 동안 배양한 후에, 그 2 배씩 단계적으로 희석하여 접종한 평판을 일렬로 나열하고, 육안으로 관찰하여 본 발명의 대표적인 화합물들에 대

한 최소발육 억제농도 (MIC, $\mu\text{g/ml}$)를 결정하였으며, 그 결과를 다음의 표 2 및 3에 나타내었다.

<219> 【표 2】

화합물 번호 균주	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
S. aureus ATCC 29213	2	4	2	32	16	16	8	16	8	32	2	8
MRSA C2207	4	4	2	32	16	8	8	16	8	16	2	4
MRSA C5100	4	4	2	16	8	8	8	8	4	16	2	4
MRSA C6068	2	4	1	16	8	8	16	8	4	16	2	4
CRSA C6043	4	4	2	16	16	8	16	8	8	16	2	4
CRSA C1062	4	4	2	32	16	8	8	16	16	16	2	8
MSSA C7142	4	4	2	32	8	16	16	8	8	8	2	4
MSSA C2214	4	4	4	16	16	16	16	16	8	8	2	8
S. epidermidis ATCC12228	1	1	0.5	4	2	2	1	4	1	2	0.5	1
S. epidermidis C2230	2	2	2	8	4	8	8	16	4	4	2	2
S. epidermidis C2235	2	2	1	8	4	4	8	8	1	4	2	2
E. faecalis ATCC29212	4	4	2	16	16	8	16	16	8	8	2	16
E. faecalis C6288	4	4	2	16	16	8	16	16	4	8	2	4
E. faecalis C6291	4	4	2	16	8	8	16	8	8	4	2	8
E. faecium C2252	4	4	2	16	8	8	8	8	8	4	2	8
E. faecium C6301	2	2	2	16	8	8	8	8	4	2	2	4
S. pyogenes ATCC8668	1	1	0.5	2	2	2	8	8	4	2	2	2
S. pyogenes C6003	4	4	2	16	8	8	0.2(5)	4	2	2	0.5	8
S. pyogenes C6012	1	1	0.5	4	2	2	16	16	8	8	2	1
VRE C6487	4	2	4	16	4	8	2	1	1	2	0.5	8
VRE C6488	2	2	4	16	8	8	8	8	8	4	1	8

<220>

【표 3】

화합물 번호 균주	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	LZD	VAN
S. aureus ATCC 29213	8	8	8	16	8	16	16	16	2	2	4	1
MRSA C2207	8	4	8	16	16	8	16	16	2	2	4	1
MRSA C5100	4	4	8	8	8	16	16	8	1	1	2	2
MRSA C6068	4	4	4	8	4	8	8	8	2	2	2	1
CRSA C6043	8	4	8	16	8	16	16	16	2	2	2	2
CRSA C1062	8	4	8	32	16	16	8	16	2	2	4	2
MSSA C7142	8	4	16	16	16	16	16	16	2	2	4	2
MSSA C2214	8	8	8	16	16	16	16	16	2	2	4	1
S. epidermidis ATCC12228	1	1	1	2	2	2	2	2	0.5	0.5	0.5	1
S. epidermidis C2230	4	4	4	16	4	8	8	8	1	1	2	2
S. epidermidis C2235	4	2	4	8	4	8	8	8	0.5	0.5	2	2
E. faecalis ATCC29212	8	4	8	16	8	8	8	8	2	2	4	4
E. faecalis C6288	4	2	4	8	4	8	16	8	1	1	2	2
E. faecalis C6291	4	4	4	8	8	8	16	8	1	1	2	2
E. faecium C2252	4	4	4	8	4	8	16	8	1	1	2	1
E. faecium C6301	4	4	4	8	4	8	8	8	1	1	2	1
S. pyogenes ATCC8668	2	1	1	2	2	0.5	2	2	0.5	0.5	0.5	0.12
S. pyogenes C6003	4	2	4	8	8	8	8	8	0.25	0.25	2	4
S. pyogenes C6012	1	1	1	2	2	2	2	2	0.25	0.25	0.5	0.5
VRE C6487	4	4	4	4	4	4	4	4	0.5	0.5	2	> 32
VRE C6488	4	4	4	4	4	4	4	4	0.5	0.5	2	> 32

【발명의 효과】

<221> 본 발명에 따라 새로운 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘은 유도체 화합물과 그 염 및 이들의 제조방법이 제공되었다. 표 2 및 3에서 보여주는 것과 같이, 본 발명의 화합물들은 생체 외 실험을 통하여 기존의 항생제에 대하여 내성을 나타내는 균주에 대해서도 생리 활성이 우수하다는 것이 확인되었다.

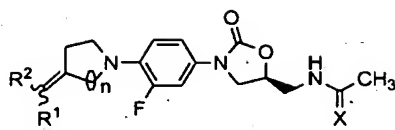
<222> 따라서, 본 발명의 화합물은 기존의 항생제에 대하여 내성을 나타내는 병원균에 의한 감염증의 치료에도 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

다음의 화학식 1로 표시되는 메틸리덴 피페리딘일 옥사졸리딘은 유도체 화합물 또는 약학적으로 허용되는 이들의 염:

[화학식 1]



식 중, X는 산소 또는 황 원자를 나타내고,

R^1 과 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 알킬기, 할로젠 원자, 아세톡시기, 에톡시카르보닐기, 히드록시기, 히드록시이미노기, 메톡시이미노기, 아미노에틸기, 또는 산소, 질소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 불포화된 5환 헤테로고리 치환기를 나타내며,

n은 1 또는 2이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 알킬기가 메틸, 에틸 또는 프로필기이고, 상기 할로젠 원자가 염소 또는 브롬 원자이고, 상기 아세톡시기는 하나 이상의 염소 원자로 치환된 것이며, 상기 헤테로고리가 이소옥사졸, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸 또는 티아디아졸인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-디시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-(1-시아노-1-에톡시카보닐)메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(3-시아노메틸리덴-피롤리딘-1-일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-(3-{4-[3-(시아노-메틸-메틸렌)-피롤리딘-1-yl]-3-플루오로-페닐}-2-옥소-옥사졸리딘-5-일메틸)-아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노-2-에톡시카보닐메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-디시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(1-시아노-1-에톡시카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-4-시아노메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(2-티오펜일)-5-이소옥사졸릴메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(3-(3-메틸-4-이소티아졸릴)-5-이소옥사졸릴)메틸리덴)피페리딘일]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-에톡시카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-메틸카보닐메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-에톡시카보닐메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-카복시메틸리덴피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-클로로-1-에톡시카보닐메틸리덴)피페리

단일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(1-시아노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드,
 N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-옥소에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노에틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드,
 N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-하이드록시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-메톡시이미노프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-히드록시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(2-디클로로아세톡시프로필리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸아세트아미드, N-[(5S)-3-[3-플루오로-4-(4-(시아노메틸리덴)피페리딘일)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸티오아세트아미드 또는 이의 염산 염인 화합물.

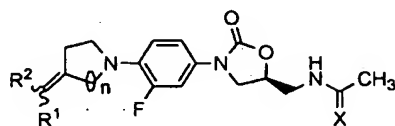
【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염이 메탄설폰산 염, 푸마렌산 염, 브롬산 염, 시트르산 염, 말레인산 염, 인산 염, 황산 염, 염산 염 또는 소듐 염인 화합물.

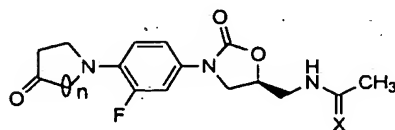
【청구항 5】

다음의 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 촉매 존재 하에서 유기 용매를 사용하거나 또는 용매 없이 반응시키는 것으로 이루어지는 화학식 1 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



식 중, X는 산소 또는 황 원자를 나타내고,

R¹은 시아노기를 나타내고, R²는 수소 원자, 시아노기, 알킬기, 할로젠 원자, 아세톡시기, 에톡시카르보닐기, 히드록시기, 히드록시이미노기, 메톡시이미노기, 아미노에틸기, 또는 산소, 질소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 불포화된 5원 헤테로고리 치환기를 나타내며,

n은 1 또는 2이다.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서, 상기 R¹이 시아노기이고, R²가 시아노기 또는 에톡시카르보닐기인 제조방법.

【청구항 7】

제 5 항에 있어서, 상기 유기 용매가 디클로로메탄 또는 벤젠인 제조방법.

【청구항 8】

제 5 항에 있어서, 상기 촉매가 알루미늄, 암모니아, 트리에틸아민, 피리딘, 피페리딘, 포타슘 플루오라이드, 세륨 플루오라이드 또는 티타늄 클로라이드인 방법.

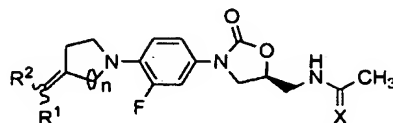
【청구항 9】

제 5 항에 있어서, 상기 반응의 온도가 실온, 또는 50 - 100℃ 인 방법.

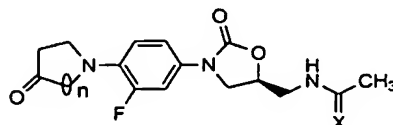
【청구항 10】

다음의 화학식 2의 화합물을 염기 및 유기 용매 존재 하에서 화학식 4의 화합물과 반응시키는 것으로 이루어지는 화학식 1 화합물의 제조방법:

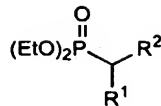
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 4]



식 중, X는 산소 또는 황 원자를 나타내고,

R¹과 R²는 각각 독립적으로 수소 원자, 시아노기, 알킬기, 할로겐 원자, 아세톡시기, 에톡시카르보닐기, 히드록시기, 히드록시이미노기, 메톡시이미노기, 아미노에틸기, 또는 산소, 질소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 불포화된 5환 헤테로고리 치환기를 나타내며,

n은 1 또는 2이다.

【청구항 11】

제 10 항에 있어서, 상기 유기 용매가 테트라하이드로퓨란, 디메틸에탄 또는 디메틸포름아미드인 제조방법.

【청구항 12】

제 10 항에 있어서, 상기 염기가 소듐 하이드라이드 또는 포타슘 t-부톡시드인 제조방법.

【청구항 13】

제 10 항에 있어서, 반응 온도가 실온, 또는 40 - 100℃인 제조방법.